MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr] GENTAMICINE INJECTION USP

10 mg/mL et 40 mg/mL

Antibiotique

Sandoz Canada inc.
145, Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de préparation: 08 août 2000
Date de révision : 16 novembre 2009

Contrôle : 055587, 075884, 075935, 088967, 099929

[Pr] Gentamicine Injection Usp
10 mg/mL et 40 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Gentamicine est un antibiotique bactéricide qui affecte la croissance bactérienne par inhibition spécifique de la synthèse protéique normale chez les bactéries sensibles.

INDICATIONS

La gentamicine est efficace en clinique en présence d'infections sérieuses causées par des bactéries sensibles à Gram négatif et à Gram positif, notamment les suivantes : *Pseudomonas æruginosa*, les variétés indole négative et indole positive des espèces du *Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniæ*, *Enterobacter ærogenes*, *Serratia marcescens* et les *staphylocoques* (y compris des souches résistantes à d'autres antibiotiques).

L'emploi de la gentamicine est indiqué dans le traitement d'infections sérieuses causées par des bactéries dont la sensibilité a été déterminée en laboratoire, en tenant compte de la toxicité relative de l'antibiotique. Ce médicament devrait donc être pris en considération pour le traitement des cas suivants :

- bactériémie
- infections des voies respiratoires
- infections des voies urinaires
- plaies infectées : chirurgicales et traumatiques
- infections des os et des tissus mous, y compris la péritonite et les brûlures compliquées par la septicémie.

Dans la majorité des cas, on devrait d'abord procéder à des cultures bactériologiques pour identifier le germe causal et déterminer sa sensibilité à la gentamicine. Il existe à cet effet des disques d'antibiogramme imprégnés de 10 mcg et de 2 mcg de gentamicine.

On devrait considérer l'emploi de la gentamicine comme traitement antimicrobien initial dans les cas de septicémie à Gram négatif soupçonnée ou confirmée, particulièrement en présence de choc ou d'hypotension. On devrait aussi prendre la gentamicine en considération en cas d'infections staphylococciques graves, quand un traitement antimicrobien ordinaire est inapproprié ou quand les épreuves de sensibilité bactérienne et

le jugement clinique indiquent son emploi. Si on soupçonne la présence de germes anaérobies, un traitement antimicrobien supplémentaire devrait être ajouté à la gentamicine.

La décision de continuer le traitement avec la gentamicine devrait être fondée sur les résultats des épreuves de sensibilité, sur la réaction clinique du malade et en considération de la toxicité relative de cet antibiotique.

Les études cliniques ont montré que des germes auparavant sensibles à la gentamicine y étaient devenus résistants en cours de traitement. Bien qu'une telle résistance se soit rarement produite, on devrait toujours tenir compte de cette possibilité. Il a été prouvé qu'une résistance croisée entre la gentamicine et d'autres antibiotiques aminosides peut se produire puisqu'en laboratoire, des bactéries rendues artificiellement résistantes à des antibiotiques aminosides étaient aussi résistantes à la gentamicine. Toutefois, la gentamicine peut être active contre des souches cliniques de bactéries résistantes à d'autres aminosides. Vice versa, des germes résistants à la gentamicine peuvent être sensibles à d'autres antibiotiques aminosides.

Si les épreuves de sensibilité indiquent que le germe causal est résistant à la gentamicine, on devra ajouter ou substituer un autre traitement antimicrobien.

On a eu recours à une association de gentamicine et d'un médicament de type pénicilline en présence de septicémies soupçonnées, jusqu'à ce que les études bactériologiques aient identifié le germe étiologique.

CONTRE-INDICATIONS

Tout antécédent d'hypersensibilité ou de réactions toxiques à la gentamicine constitue des contre-indications à son emploi.

Grossesse et allaitement

Bien que les études sur des animaux en gestation n'aient pas révélé d'effets tératogènes, la gentamicine injectable n'est pas recommandée en présence de grossesse, sauf lorsque la vie de la malade est en danger.

Les aminosides traversent le placenta et peuvent être nocifs pour le fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. On a signalé des cas de surdité bilatérale congénitale, complète et irréversible, chez des enfants nés de femmes auxquelles on avait administré des aminosides, y compris de la gentamicine, pendant leur grossesse. Si on prescrit de la gentamicine à une femme enceinte ou si une femme à laquelle on a prescrit de la gentamicine devient enceinte pendant son traitement, elle devrait être informée des dangers potentiels auxquels son fœtus est exposé.

L'excrétion de la gentamicine dans le lait maternel est minime. En revanche, comme les aminosides peuvent avoir des effets indésirables sérieux chez le nourrisson, on devrait

envisager de mettre fin au traitement ou à l'allaitement en tenant compte de l'importance du traitement pour une mère qui allaite.

Nouveau-nés : Jusqu'à ce qu'on ait acquis une plus ample expérience, la gentamicine injectable ne devrait pas être employée chez les nouveau-nés, sauf en cas d'infection menaçant la vie du malade. Bien que les contrôles thérapeutiques aient été limités dans ces cas, peu d'effets secondaires n'ont été observés.

PRÉCAUTIONS

Ototoxicité : La gentamicine, tout comme la streptomycine, la néomycine et la kanamycine, a provoqué une ototoxicité chez les animaux d'expérience et chez l'Homme. Cette réaction défavorable, dont l'effet peut survenir avec retard, se manifeste principalement par une atteinte de la fonction vestibulaire. La réversibilité de cet effet secondaire est souvent liée à la reconnaissance précoce des risques d'ototoxicité. Dans tous les cas où surviennent des bourdonnements d'oreille, des étourdissements ou une diminution de l'acuité auditive, le médecin traitant devrait sérieusement considérer l'arrêt de l'antibiotique, sauf lorsque la gentamicine s'avère être la seule forme éprouvée de traitement.

Une atteinte complète s'est produite surtout chez les malades qui étaient urémiques, qui souffraient d'altération de la fonction rénale, qui avaient préalablement reçu un traitement à l'aide de médicaments ototoxiques ou qui recevaient un traitement à doses plus élevées ou de plus longue durée que celui qui est généralement recommandé.

Chez les malades ayant été précédemment traités à l'aide de médicaments susceptibles d'affecter la huitième paire de nerfs crâniens (comme la streptomycine, la néomycine, la kanamycine, etc.), la gentamicine devrait être employée avec prudence en gardant à l'esprit que les effets toxiques peuvent s'accumuler avec ceux de ces agents.

Les diurétiques puissants tels que l'acide éthacrynique et le furosémide ont été associés à une atteinte de la huitième paire de nerfs crâniens, et on devrait donc éviter l'emploi concomitant de l'un de ces deux médicaments avec la gentamicine. On pense que les diurétiques intraveineux peuvent causer une élévation assez rapide des taux sériques de gentamicine et potentialiser son ototoxicité.

Chez les malades souffrant d'altération de la fonction rénale, on devrait réduire la fréquence d'administration de la gentamicine (voir **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**), et on devrait procéder à un contrôle de la fonction rénale et à une exploration des fonctions vestibulaire et auditive. Lorsque c'est possible, on devrait surveiller les concentrations sériques de gentamicine; des concentrations prolongées supérieures à 12 mcg/mL devraient être évitées.

Néphrotoxicité : Des cas de néphrotoxicité avec la gentamicine ont été signalés : elle se manifeste par une élévation du taux d'azote uréique dans le sang ou du taux sérique de

créatinine, ou par une diminution de la clairance de créatinine. Dans la plupart des cas, ces variations furent réversibles après l'arrêt du médicament.

L'administration d'autres agents qui présentent des risques de néphrotoxicité avant ou conjointement à la gentamicine peut en augmenter les risques de néphrotoxicité.

Surinfection : Comme avec les autres antibiotiques, le traitement à la gentamicine peut parfois donner lieu à une prolifération de germes insensibles. Lorsqu'une surinfection survient, des mesures appropriées devraient être prises.

Action de blocage neuromusculaire : Des cas de blocage neuromusculaire et de paralysie respiratoire ont été signalés chez le chat, à doses élevées (40 mg/kg) de gentamicine. La possibilité que ce phénomène se produise chez l'Homme devrait être prise en considération lorsque la gentamicine est administrée à des malades recevant une anesthésie générale et/ou des substances bloquantes neuromusculaires comme la succinylcholine et le tubocurarine.

En présence de myasthénie grave, l'emploi de médicaments présentant des risques de blocage neuromusculaire peut être dangereux.

L'action de blocage neuromusculaire produite par la gentamicine chez les animaux peut être neutralisée à l'aide de néostigmine ou de calcium.

EFFETS SECONDAIRES

Outre l'ototoxicité et la néphrotoxicité expliquées sous la rubrique **PRÉCAUTIONS**, il est possible que certains effets secondaires peu fréquents puissent être reliés à la gentamicine, notamment une élévation des transaminases sériques (SGOT et SGPT), une élévation du taux de bilirubine sérique, de l'anémie, un rash, une granulocytopénie, de l'urticaire, une thrombocytopénie, des céphalées, des vomissements et des contractions musculaires.

Mentionnons encore d'autres effets secondaires rarement signalés et pouvant être reliés à la gentamicine tels que nausées, salivation accrue, léthargie et perte d'appétit, perte de poids, fibrose pulmonaire, purpura, splénomégalie, hépatomégalie passagère, démangeaisons, engourdissements, fourmillements de la peau, œdème laryngé et spasme, douleurs articulaires, fièvre médicamenteuse, convulsions, hypotension, hypertension, diminution du calcium sérique, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, paresthésie de la cinquième paire de nerfs crâniens et hémorragie gastro-intestinale. Un seul cas de blocage neuromusculaire est signalé dans la documentation médicale.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

En cas de surdosage ou de réactions toxiques, une dialyse péritonéale ou une hémodialyse contribuera à éliminer la gentamicine du sang. Ces interventions sont particulièrement importantes chez les malades souffrant d'altération de la fonction rénale.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

La Gentamicine injection USP est habituellement administrée par voie intramusculaire. La voie intraveineuse est en général réservée à des indications particulières (voir **Injection Intraveineuse**).

L'administration des doses recommandées a donné lieu à d'importantes variations des concentrations sériques de gentamicine d'un patient à l'autre. Pour s'assurer que le médicament atteint effectivement des concentrations thérapeutiques, ce qui peut être essentiel, mais dépourvues de tout effet toxique, il convient de mesurer les concentrations sériques maximale et minimale. Lorsque le médicament est injecté par voie intraveineuse ou intramusculaire 2 ou 3 fois par jour, la concentration sérique maximale, mesurée de 30 minutes à 1 heure après son administration, devrait théoriquement se situer entre 4 et 6 mcg/mL. Lorsqu'il est administré une fois par jour, on peut s'attendre à obtenir temporairement des pics sériques très élevés. Quel que soit le schéma posologique adopté, on devrait ajuster la dose administrée de manière à éviter l'obtention de concentrations sériques maximales de plus de 10 à 12 mcg/mL pendant des périodes prolongées. Les concentrations sériques minimales, qui sont mesurées juste avant l'administration de la prochaine dose, ne devraient pas non plus être supérieures à 2 mcg/mL. Pour savoir si les concentrations sériques obtenues chez un patient lui conviennent, il faut prendre en considération la sensibilité du micro-organisme pathogène, la gravité de l'infection et l'état du système immunitaire.

Le traitement dure habituellement de 7 à 10 jours. En présence de complications, il peut être nécessaire de le prolonger, auquel cas il est recommandé de surveiller les fonctions rénale, auditive et vestibulaire, car les effets toxiques du médicament sont plus susceptibles de se manifester lors de traitements de plus de 10 jours. La dose devrait être réduite si l'état du patient le permet.

Injection Intraveineuse

Malades avec fonction rénale normale

Infections des voies urinaires : La gentamicine se trouve très concentrée dans l'urine et dans les tissus rénaux. Chez les personnes qui souffrent d'une infection des voies urinaires inférieures, en particulier si elle est chronique ou récidivante, et sans signe d'altération de la fonction rénale, on peut administrer la Gentamicine injection USP par voie intramusculaire soit en une seule dose de 160 mg par jour, soit en deux doses de 80 mg chacune par jour pendant 7 à 10 jours. Pour les adultes pesant moins de 60 kg, la dose quotidienne simple doit être de 3 mg/kg de poids corporel.

Les infections des voies urinaires supérieures, comme la pyélonéphrite, et plus particulièrement s'il y a des signes d'infection généralisée, devraient être traitées avec l'une des posologies pour infections généralisées.

Étant donné que l'activité de la gentamicine se trouve accrue à un pH de 7,5, il peut être avantageux d'alcaliniser l'urine des malades traités pour infections des voies urinaires.

Infections généralisées – Adultes : La posologie recommandée de Gentamicine injection USP pour les adultes souffrant d'infections graves et ayant un fonctionnement rénal est de 3 mg/kg par jour, administrée par voie intramusculaire en trois doses égales. Par conséquent, pour les patients pesant plus de 60 kg, la posologie habituelle est de 80 mg trois fois par jour. Pour les patients pesant 60 kg ou moins, la posologie habituelle est de 60 mg trois fois par jour.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 10 jours. En présence d'infections compliquées et difficiles, un traitement plus long peut être nécessaire. En pareils cas, il est conseillé de surveiller les fonctions rénale, auditive et vestibulaire.

Infections menaçant la vie: En présence d'infections mettant la vie des patients en danger, on devrait administrer des posologies allant jusqu'à 5 mg/kg par jour en trois ou quatre prises égales. Une telle posologie devrait être réduite à 3 mg/kg dès que l'état clinique le permet.

Enfants : Le traitement des infections chez les enfants exige les mêmes précautions que pour les adultes.

Dans les infections graves, la posologie recommandée est de 3 à 6 mg/kg par jour en trois prises égales, toutes les 8 heures. Si une posologie supérieure à 3 mg/kg par jour est administrée au début du traitement, elle sera réduite à 3 mg/kg par jour dès que l'état clinique le permet.

Nourrissons et nouveau-nés (voir **CONTRE-INDICATIONS**) : Chez les nouveau-nés prématurés et à terme âgés d'une semaine ou moins, une posologie de 6 mg/kg par jour peut être administrée en deux prises égales, toutes les 12 heures. Chez les nourrissons âgés de plus d'une semaine, on peut administrer la gentamicine en trois prises égales, toutes les 8 heures. Aux doses recommandées, des variations considérables ont été observées dans les taux sériques, selon les patients. Afin d'assurer des taux thérapeutiques adéquats, ce qui serait un point critique, tout en évitant des concentrations potentiellement toxiques, on devrait surveiller les taux sériques. Un taux sérique supérieur à 10 ou à 12 mcg/mL à la suite d'une administration intramusculaire devrait être considéré comme étant potentiellement toxique.

Habituellement la durée du traitement est de 7 à 10 jours. Dans les cas d'infections difficiles et en présence de complications, un traitement plus long peut être nécessaire. En pareils cas, il est conseillé de surveiller les fonctions rénale, auditive et vestibulaire.

Injection Intramusculaire

Patients avec altération de la fonction rénale : La posologie doit être adaptée aux patients ayant une insuffisance rénale (voir Tableau I). Étant donné que la clairance ainsi que la concentration de créatinine sérique présentent une forte corrélation avec la demi-vie sérique

de la gentamicine, ces analyses de laboratoire peuvent donner les indications nécessaires quant à l'ajustement des intervalles entre les doses de Gentamicine injection USP. La demi-vie sérique (en heures) de la gentamicine peut être estimée en multipliant la valeur de la créatinine sérique (mg/100 mL) par quatre. La fréquence d'administration (en heures) peut être fixée approximativement, en doublant la demi-vie sérique.

Tableau I : INDICATIONS POSOLOGIQUES APPROXIMATIVES POUR LA GENTAMICINE CHEZ LES ADULTES, SUIVANT LEUR FONCTION RÉNALE

		ÉPREUVES DE LA FONCTION RÉNALE			
Poids corporel des adultes	**Dose**	**Clairance de créatinine (mL/min)**	**Créatinine sérique (mg %)**	**Azote uréique dans le sang (mg %)**	**Fréquence d'administration**
Plus de 60 kg (132 livres)	80 mg (2 mL)	Plus de 70	Moins de 1,4	Moins de 18	Toutes les 8 h
		35 à 70	1,4 à 1,9	18 à 29	Toutes les 12 h
		24 à 34	2,0 à 2,8	30 à 39	Toutes les 18 h
		16 à 32	2,9 à 3,7	40 à 49	Toutes les 24 h
		10 à 15	3,8 à 5,3	50 à 74	Toutes les 36 h
		5 à 9	5,4 à 7,2	75 à 100	Toutes les 48 h
60kg ou moins (132 livres)	60 mg (1,5 mL)	Identique à ci-dessus			

Chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale, soumises à une hémodialyse de 14 h deux fois par semaine, il a été suggéré d'administrer une dose de 1 mg/kg de gentamicine à la fin de chaque période de dialyse.

Lorsqu'on ne dispose que du taux d'azote uréique dans le sang (TAU), on peut se servir de cette donnée au début du traitement. Toutefois, on devrait si possible compléter cette donnée par le taux de créatinine sérique ou par le taux de clairance de créatinine.

Le tableau posologique ci-dessus n'a pas pour but de fournir de strictes recommandations posologiques, mais plutôt de servir de guide posologique lorsqu'il n'est pas possible de procéder aux dosages sériques de la gentamicine. On devrait s'en servir en liaison étroite avec les observations cliniques et celles de laboratoire pour les patients concernés, et le modifier au besoin selon le jugement du médecin traitant.

Injection Intraveineuse

L'administration intraveineuse de gentamicine est recommandée lorsque la voie intramusculaire n'est pas praticable, c'est-à-dire chez les patients en état de choc ou souffrant de troubles hémorragiques, de brûlures graves ou ayant une masse musculaire réduite.

La posologie recommandée par voie intraveineuse est habituellement de 3 mg/kg par jour répartis en trois doses égales, identique à celle recommandée par voie intramusculaire.

Pour l'administration intraveineuse, on dilue une dose unique (1 mg/kg) de Gentamicine injection USP dans 100 à 200 mL de Chlorure de Sodium injection 0,9 % ou dans du

Dextrose Injection 5 %. On administre cette solution par perfusion durant une période de une à deux heures et on répète l'opération au besoin, toutes les huit heures.

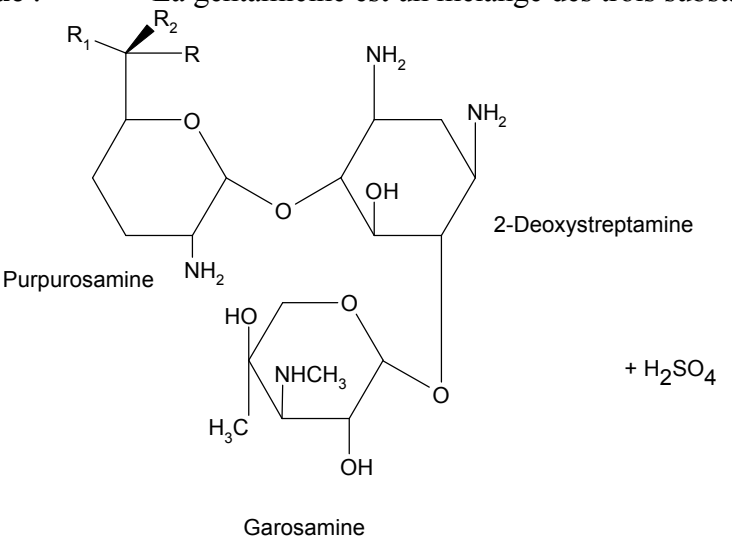
On peut aussi administrer une dose unique de Gentamicine injection USP non diluée par injection directe dans le tube du dispositif de perfusion IV, lentement, sur une période de deux à trois minutes, et répéter l'opération au besoin, toutes les huit heures.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

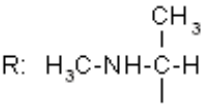
Nom Propre : Sulfate de gentamicine

Formule Chimique : La gentamicine est un mélange des trois substances suivantes :



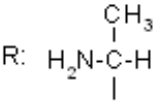
Nom Chimique :

a) gentamicine C_1:



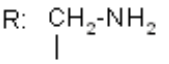
Formule moléculaire : $C_{21}H_{43}N_5O_7$

b) gentamicine C_2:



Formule moléculaire : $C_{20}H_{41}N_5O_7$

c) gentamicine C_{1a}:



Formule moléculaire : $C_{19}H_{39}N_5O_7$

Les rapports de proportions entre C_1 : C_{1a} : C_2 varient dans les limites de 25 à 50 : 10 à 35 : 25 à 55%.

Description : Poudre de couleur blanche à jaune claire. Soluble dans l'eau ; insoluble dans l'alcool, l'acétone et le benzène.

Le pH d'une solution 1 :25 de gentamicine dans l'eau est de 3,5 à 5,5.

Composition
Gentamicine injection USP, 10 mg/mL : Chaque mL contient : gentamicine (sous forme de sulfate) 10 mg, bisulfite de sodium 1,625 mg, édétate disodique 0,1 mg, hydroxyde de sodium et/ou acide sulfurique pour ajustement du pH et eau pour injection.

Gentamicine injection USP, **40 mg/mL :** Chaque mL contient : gentamicine (sous forme de sulfate) 40 mg, édétate disodique 0,1 mg, méthylparabène 1,8 mg, propylparabène 0,2 mg, bisulfite de sodium 3,2 mg, hydroxyde de sodium et/ou acide sulfurique pour ajustement du pH et eau pour injection.

Entreposage Et Stabilité
Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.
Bouchons sans latex – Les bouchons ne contiennent aucun caoutchouc naturel sec.

COMPATIBILITÉ

Gentamicine injection USP ne devrait pas être mélangée préalablement avec d'autres médicaments, mais elle devrait être administrée séparément suivant la voie d'administration et la posologie recommandée.

Pour l'administration intraveineuse, Gentamicine injection USP peut être ajoutée à du Chlorure de sodium injection 0,9 % ou à du Dextrose injection 5 %. La Gentamicine injection USP est compatible et stable pendant 24 heures lorsqu'elle est diluée à des concentrations de 0,35 à 0,7 mg/mL, soit avec du Chlorure de sodium injection 0,9 %, soit avec du Dextrose injection 5 %. Le mélange de perfusion dilué devrait être préparé immédiatement avant l'utilisation et toute portion non utilisée en dedans de 24 heures doit être jetée.

Comme pour tout produit à usage parentéral, lorsque la solution et le contenant le permettent, les mélanges intraveineux devraient être inspectés visuellement, avant l'administration, pour la limpidité, les particules, les précipités, le changement de couleur et les fuites. Les solutions troubles, présentant des particules, des précipités, des décolorations ou des fuites, ne devraient pas être utilisées.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Gentamicine injection USP, 10 mg/mL est disponible en fioles à usage unique de 2 mL, boîtes de 10. Jeter toute portion inutilisée.

Gentamicine injection USP, 40 mg/mL, est disponible dans des fioles multidoses de 2 mL, boîtes de 10, et dans des fioles multidoses de 20 mL, boîtes de 1. Jeter 28 jour après la première utilisation.

MICROBIOLOGIE

La gentamicine est efficace contre un grand nombre de bactéries pathogènes Gram négatives et Gram positives : *Pseudomonas æruginosa*, les variétés indole positive et indole négative des espèces du *Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniæ*, *Enterobacter ærogenes*, *Serratia marcescens* et les staphylocoques (y compris les souches résistantes à la penicilline et à la méthicilline). (voir Tableau II).

De plus, la gentamicine est efficace *in vitro* contre certains streptocoques (voir Tableau II). Seule une efficacité minimale a été observée contre *Streptococcus faecalis* et *Diplococcus pneumoniae*. La plupart des anaérobies (les variétés de *Clostridium*, *Bactéroïdes* et *Dipthéroïdes*) sont résistantes.

La concentration bactéricide de la gentamicine est habituellement de une à quatre fois la concentration minimale inhibitrice. La gentamicine était plus de huit fois plus active *in vitro* au pH 7,5 qu'au pH 5,5 contre plusieurs pathogènes du système urinaire.

Tableau I - SENSIBILITÉ (*IN VITRO*) DES BACTÉRIES IMPORTANTES EN CLINIQUE, À LA GENTAMICINE.

Nombre de Variétés de bactéries	**Nombre de souches testées**	**Nombre et pourcentage (%) des souches inhibées par deux concentrations de gentamicine**			
		5 mcg/mL ou moins		**10 mcg/mL ou moins**	
Klebsiella-Enterobacter-Serratia	2113	1912	(91%)	2064	(98%)
Klebsiella pneumoniæ	1062	1023	(96%)	1046	(98%)
Enterobacter ærogenes	131	123	(94%)	131	(100%)
Serratia marcescens	175	163	(93%)	174	(99%)
Non spécifié	745	603		713	
Espèces du genre *Escherichia*	2124	1775	(84%)	1961	(92%)
E. coli	2024	1675	(83%)	1861	(92%)
Non spécifié	100	100		100	
Staphylococcus species	1640	1582	(96%)	1596	(97%)
S. albus	15	15	(100%)	15	(100%)
S. aureus	1450	1395	(96%)	1409	(97%)
Non spécifié	175	172		172	
(S. aureus résistante à la méthicilline)	(21)	(21)		(21)	
Streptococcus species	344	176	(51%)	211	(61%)
S. fæcalis	179	69	(39%)	97	(54%)
S. pyogenes	116	86	(74%)	95	(82%)
S. agalactiæ	3	3	(100%)	3	(100%)
S. flavus	1	1	(100%)	1	(100%)
Non spécifié	45	17		25	
Pseudomonas æruginosa	2027	1667	(83%)	1952	(96%)
Espèces du genre *Proteus* (incluant les variétés indole positive et indole négative)	1487	856	(58%)	1278	(86%)

PHARMACOLOGIE

Taux de gentamicine sérique à la suite de l'administration par voie intramusculaire chez les adultes : Chez les patients ayant un fonctionnement rénal normal, les pics des concentrations sériques qui sont bactéricides pour les bactéries sensibles apparaissent entre 30 et 90 minutes après l'injection, le pic du taux sérique maximal (en mcg/mL) étant quatre fois la valeur de la dose unique (mg/kg). Le temps de demi-vie sérique moyen est d'environ deux heures.

Taux de gentamicine sérique à la suite de l'administration intramusculaire chez les enfants et les nouveau-nés : Des pics de concentrations sériques de 2,2 mcg/mL à 8,6 mcg/mL (moyenne de 4,0 mcg/mL) sont observés une demi-heure à une heure après l'injection intramusculaire de 2,5 mg/kg de gentamicine aux nourrissons de 7 jours et moins.

Le temps de demi-vie moyen de la gentamicine sérique est d'environ cinq heures chez les nouveau-nés âgés de moins de 72 heures. Le temps de demi-vie peut être considérablement prolongé chez les nourrissons qui ont un poids de moins de 1500 g (3,3 livres). Chez les nourrissons nés avec un faible poids, les valeurs de temps de demi-vie prolongées peuvent s'étendre jusqu'à la deuxième semaine de vie. Par contre, des valeurs de 3 à 3½ heures sont habituellement observées chez des nourrissons nés à terme, qui sont âgés de 7 jours ou plus.

À la suite de l'administration des doses IM de 2,0 et 2,5 mg/kg, les concentrations de gentamicine sérique chez les nourrissons âgés de 2 à 24 mois se sont situées dans les limites de 2,5 à 7,5 mcg/mL.

Taux de gentamicine sérique à la suite de l'administration par voie intraveineuse chez l'adulte : Après une perfusion de 2 heures d'une dose de 1 mg/kg à un groupe de patients, les pics de concentrations de gentamicine étaient atteints à la fin de la perfusion et présentaient une moyenne de 4,5 mcg/mL (variant de 0,5 à 8 mcg/mL).

L'injection intraveineuse lente aux doses recommandées a donné des taux sériques de 5 à 9 mcg/mL après 10 minutes.

Le temps de demi-vie sérique moyen est identique à celui de l'administration par voie intramusculaire.

Taux de gentamicine sérique à la suite de l'administration par voie intraveineuse chez les nourrissons et les nouveau-nés : Les taux sériques et les valeurs de demi-vie étaient similaires à la suite de la perfusion intraveineuse de gentamicine et après l'administration intramusculaire.

Excrétion de la gentamicine : Chez l'Homme, environ 25 à 30 % de la dose administrée de gentamicine se lie aux protéines sériques et est relâchée au fur et à mesure que le médicament est excrété. L'excrétion de gentamicine se fait principalement dans l'urine sous

une forme inchangée par la filtration glomérulaire entraînant donc une concentration urinaire élevée de l'antibiotique. Après l'administration initiale chez les patients qui ont un fonctionnement rénal normal, 30 à 100 % de gentamicine est retrouvée dans l'urine en 24 heures. La clairance rénale de la gentamicine est semblable à celle de la créatinine endogène.

Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, la clairance de la gentamicine se trouve diminuée, plus l'altération est sévère, plus la clairance sera lente.

Chez les nouveau-nés, environ 30 % de la dose administrée est excrétée en 12 heures.

Absorption de la gentamicine : À la suite de l'administration parentérale, la gentamicine a été détectée dans les tissus et les fluides corporels. La concentration dans la bile est en générale basse, suggérant une excrétion biliaire minimale. La gentamicine a été trouvée dans le liquide céphalo-rachidien après l'injection intramusculaire; cependant, les concentrations étaient basses et pourraient être insuffisantes pour traiter certaines infections du système nerveux central.

Les concentrations de gentamicine dans le liquide céphalo-rachidien des nourrissons atteints de méningite purulente varient de 0,2 à 3,5 mcg/mL après une dose de 1,5 à 2,5 mg/kg. Les valeurs maximales sont trouvées quatre à six heures après la dose, et dépendent du degré d'inflammation méningée et de la posologie.

La gentamicine a aussi été trouvée dans les expectorations, le liquide pleural et la cavité péritonéale. La gentamicine traverse les membranes péritonéale et placentaire.

La gentamicine, à des doses beaucoup plus élevées que celles recommandées, comme d'autres antibiotiques aminosides, provoque un blocage neuromusculaire chez les animaux. La néostigmine et le calcium neutralisent ce phénomène (voir **PRÉCAUTIONS**).

TOXICOLOGIE

Il a été démontré que la gentamicine peut affecter les fonctionnements vestibulaire et rénal chez les animaux et chez l'Homme. L'administration chronique de 5 mg/kg pendant 50 jours chez les chiens, de 10 mg/kg pendant 40 jours chez les chats et de 20 mg/kg pendant 24 jours chez les rats a donné comme résultat un taux de toxicité bénin chez certains de ces animaux. Des doses toxiques plus élevées ont eu comme conséquence des altérations des fonctionnements rénal et vestibulaire, altérations qui peuvent être proportionnelles à la dose. Chez l'Homme, le seul effet secondaire grave signalé a été l'altération du huitième nerf crânien, de façon prédominante dans la branche vestibulaire. Une protéinurie et une augmentation de l'azote uréique du sang ou de la créatinine sérique sont aussi survenues, mais elles sont en général revenues à la normale quand la médication a été arrêtée (voir **EFFETS SECONDAIRES**).

BIBLIOGRAPHY

1. GB, Neu HC. Gentamicin in 1978. Ann Intern Med 1978;89:528-38.

2. Athlin L, Domellof L, Holm S. Gentamicin treatment in severe surgical infections - serum levels, interactions, toxicity and efficacy. Acta Chir Scand 1981;147:225-30.

3. Black J, Calesnick B, Williams D, Weinstein M. Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1963;:138-52.

4. Finland M. Gentamicin: antibacterial activity, clinical pharmacology and clinical application. Med Times 1969;97:161-74.

5. Garamycin Injectable. Product Monograph. Schering Corporation Limited, 1983

6. Gingell JC, Waterworth PM. Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. Br Med J 1968;2:19-22.

7. Gossrau R, Graf R, Chahoud J, et al. Enzyme histochemical and histological changes in the adult rat kidney after prenatal gentamicin exposure. Z Mikrosk Anat Forsch 1990;104:385-94.

8. Jao RL, Jackson GG. Clinical experience with gentamicin in gram-negative infections. Antimicrob Agent Chemother 1963;:148-52.

9. Korner B. Gentamicin therapy administered by intermittent intravenous injections. Acta Pathol Microbiol Scand 1973;81(Section B)Suppl 241:15-22.

10. Lelievre-Pegorier M, Gilbert T, Sakly R, et al. Effect of fetal exposure to gentamicin on kidneys of young guinea pigs. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:88-92.

11. Louria DB, Young L, Armstrong D, Smith JK. Gentamicin in the treatment of pulmonary infections. J Infect Dis 1969;119:483-6.

12. Mallie JP; Gerard H, Gerard A. Gentamicin administration to pregnant rats: effect on fetal renal development *in utero*. Dev Pharmacol Ther 1984;7(Suppl.1);89-92.

13. Martin CM, Cuomo AJ, Geraghty MJ, et al. Gram-negative rod bacteremia. J Infect Dis 1969;119:506-17.

14. McCracken GH Jr. Aminoglycoside toxicity in infants and children. Am J Med 1986;80(Suppl.6B):172-8.

15. McCracken GH. Clinical pharmacology of gentamicin in infants 2 to 24 months of age. Amer J Dis Child 1972;124:884-7.

16. McCracken GH. Pharmacological basis for antimicrobial therapy in newborn infants. Am J Dis Child 1974;128:407-19.

17. McCracken GH, Chrane DF, Thomas ML. Pharmacologic evaluation of gentamicin in newborn infants. J Infect Dis 1971;124 (suppl):S214-23.

18. McCracken GH, West NR, Horton LJ. Urinary excretion of gentamicin in the neonatal period. J Infect Dis 1971;123:257-62.

19. Mendelson J, Portnoy J, Dick V, Black M. Safety of the bolus administration of gentamicin. Antimicrobial Agents Chemother 1976;9:633-8.

20. Meyer RD. Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. Am J Med 1986;80(Suppl.6B):119-25.

21. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis 1987;155:93-9.

22. Nunnery AW, Riley HD Jr. Gentamicin. Clinical and laboratory studies in infants and children. J Infect Dis 1969;119:460-4.

23. Oden EM, Stander H, Weinstein MJ. Microbiological assay of gentamicin. Antimicrob Agents Chemother 1963;:8-13.

24. Rinehart, K:, Jr.: Comparative chemestry of the Aminoglycoside and Aminocyclitol antibiotics. J Infect. Dis. 119:345-350, Apr.-May 1969.

25. Rosselet, JP, et al.: Isolation. Purification, and Characterization of gentamicin. Antimicrob. Agents Chemother. 1963, pp. 14-16.

26. Senra del Valle DA, Imbrogno MA, Fernandez E. Gentamicin in pediatric infections caused by gram-negative organisms. J Infect Dis 1969;119:453-6.

27. Warner WA, Sanders E. Neuromuscular blockade associated with gentamicin therapy. JAMA 1971;215:1153-4.

28. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH. Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. Antimicrob Agents Chemother 1963;:1-7.

29. Young LS; Hindler J. Aminoglycoside resistance: a worldwide perspective. Am J Med 1986;80(Suppl.6B):15-21.

30. Young LS, Louria DB, Armstrong D. Gentamicin in the treatment of severe, hospital-acquired infections. Trans NY Acad Sc, Ser II, 1967;29:579-88.

31. Zhelyazkov D, Ivanova K, Gueorguiev N, et al. New data on pharmacology of gentamicin. In: Williams JD, Geddes AM, ed. Chemotherapy. Vol 2. New York, Plenum Press, 1976:409-14.